

# REVISTA MÉDICA VALDECILLA

## Estrategias de escalonamiento en el tratamiento del dolor crónico. Primera parte.

**Maldonado S, Largo A.**

*Unidad de Tratamiento del Dolor. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.*

### Palabras Clave:

Dolor crónico, Escala analgésica, Opioides menores, Opioides mayores.

### Keywords:

Chronic pain, Scale analgesic, Minor opioids, Strong opioids.

### Resumen:

El dolor crónico es una entidad compleja y en ocasiones difícil de manejar para el profesional. Se debe abordar desde un punto de vista multidisciplinar ya que al paciente le ocasiona una limitación en todos los aspectos de su vida. En el presente artículo revisaremos las principales estrategias de escalonamiento terapéutico en el dolor crónico desde un punto de vista farmacológico.

### Abstract:

Chronic pain is a complex and sometimes difficult to manage for the professional entity. It must be addressed from a multidisciplinary point of view because that causes the patient a limitation in all aspects of his life. In this article we will review the main strategies of therapeutic stepping in chronic pain from a pharmacological point of view.

Correspondencia: [alargo@humv.es](mailto:alargo@humv.es)

### Introducción

El abordaje del tratamiento del dolor crónico sigue siendo una materia de constante discusión y en constante evolución, desde que la OMS editara la ya famosa escalera analgésica para el tratamiento del dolor oncológico y que en poco tiempo se difundió en el tratamiento del resto de tipos de dolor ha habido una gran evolución de las líneas terapéuticas de forma que es necesario revisar, corregir, e incluso en algunos casos evitar dicha escalera.

El escalonamiento terapéutico debe ser visto desde un prisma más complejo que la simple escalera de la OMS, ya que debemos entender como tal no solo el aumento de dosis de un fármaco, sino que debe contemplar la escalada a analgésicos de mayor potencia, la combinación de fármacos en lugar de la monoterapia como otra forma de escalada, así como la conjunción junto a técnicas intervencionistas como una forma distinta de la misma escalada.

El dolor crónico tiene en sí dificultades específicas, en primer lugar la selección de fármacos analgésicos debe estar orientada a la seguridad y tolerabilidad del fármaco evitan-

do aquellos, como los AINEs, que de forma prolongada aumentan los riesgos para el paciente a distintos niveles y sistemas, no prohibiéndolos, pero con la necesidad de limitarlos en el tiempo y seleccionando tanto al paciente como el AINE adecuados.

Desde la segunda perspectiva de escalonamiento nos encontramos con que clásicamente se consideraba escalar terapéuticamente el pasar de un opioide menor a uno mayor, debemos recalcar que actualmente existen multitud de opioides mayores en el mercado a dosis equianalgésicas de una dosis media de un opioide menor como el Tramadol, de forma que el árbol terapéutico nos ofrece multitud de opciones equianalgésicas y que nos permitirán seleccionar el fármaco más adecuado para cada paciente, obviando si se trata de un analgésico opioide menor o mayor y pudiendo seleccionarle por las características propias de fármaco, del paciente y del dolor sin que estemos obligado a administrar dosis sobreelevadas.

Pero ¿Cuándo introducir un opioide mayor?, ¿A qué dosis?, ¿Cuál seleccionar para cada caso? ¿Cómo rotar de opioide si no he tenido una buena respuesta? ¿Qué

es una buena respuesta? ¿Cuánto tiempo mantengo un AINE? ¿Cuál? ¿A quién?

Como es bien sabido, en el dolor crónico se encuentra asociado en multitud de ocasiones un dolor de características mixtas, nociceptivas y neuropáticas, por lo que en esos casos deberemos establecer terapias combinadas con fármacos de distintas familias, como analgésicos, antidepresivos y/o antiepilépticos, de forma que podemos considerar su combinación una forma de escalada terapéutica, decidir en qué momento combinarlos, aumentar su dosis, cuál escoger y cuando cambiar la línea terapéutica son parte de la labor diaria de nuestras consultas para encontrar la mejor combinación farmacológica, más eficaz y con menores secundarismos para cada paciente.

Una última forma de escalada terapéutica es la combinación de técnicas intervencionistas al tratamiento farmacológico en aquellas patologías que lo permitan, con la intención de disminuir la clínica y con ello, los requerimientos analgésicos del paciente.

Desentrañar estas cuestiones es la labor de todo médico, especialista o no en el tratamiento del dolor, porque el dolor es una constante que aparece en innumerables patologías, pero la implicación de los médicos en su tratamiento debe enfatizarse.

Es un hecho demostrado que bajo la manta del escalonamiento terapéutico se han ocultado la opiofobia, el miedo a las adicciones y en ocasiones la falta de implicación en el tratamiento del profesional, retrasando en muchas ocasiones la terapia adecuada, lo que en sí empeorará el pronóstico evolutivo del dolor. Pero la sociedad no se detiene y cada vez demanda más y mejor tratamiento, está más informada y si no sabemos darle las respuestas que nos reclama no estaremos haciendo una buena praxis.

### **Estrategias de escalonamiento terapéutico en el tratamiento del dolor crónico**

El dolor crónico es una patología con entidad propia cuya prevalencia a nivel nacional según los últimos estudios transversales se cifra en el 11% de la población general, con un enorme impacto en todos los ámbitos de la sociedad, tanto económico, social como personal, al cual se dedican unas importantes cantidades de recursos económicos y sanitarios<sup>2</sup>.

Detrás de los fenómenos de cronificación del dolor, existe una gran cantidad de alteraciones funcionales que se han agrupado en la definición de la plasticidad neuronal, la expresión de genes silentes, fenómenos de aprendizaje, modulación de la señal con aumento de los fenómenos de facilitación de la transmisión de la información dolorosa, donde entran en funcionamiento áreas cerebrales que en el dolor agudo no se expresan, lo que genera un proceso cronificado que cobra, a diferencia del dolor agudo, entidad propia, pasando a considerarse el dolor una enfermedad propia. La cronificación del dolor hace del tratamiento del dolor agudo una necesidad imperativa, lo que nos obliga a aplicar un tratamiento precoz y a seleccionar los fármacos adecuados a la intensidad, origen y fisiopatología del mismo con la intención de solucionar el dolor, evitar

que este se cronifique y pase a ser una patología tratable, pero ya no curable.

El abordaje del dolor crónico es un tema complejo, por lo que debe ser multidisciplinar, enfocando todos los aspectos posibles del problema, e incluir la necesidad de tratamiento tanto farmacológico como físico, psicológico e invasivo, tanto con técnicas infiltrativas como quirúrgicas si la patología es subsidiaria<sup>3</sup>.

Una característica importante en el dolor crónico es que los Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) clásicamente se desaconsejan en uso continuado, estando indicados y restringidos a patologías con un elevado componente inflamatorio como artritis reumatoide y patologías de entidad similar, en el resto de patología se desaconsejan por aportar poco beneficio terapéutico y un aumento del riesgo de eventos gastrointestinales, renales y cardiovasculares sin aportar una potencia analgésica suficiente.

### **Empleo clínico de los analgésicos opioides en el dolor musculoesquelético**

La indicación fundamental de los agentes opioides es el tratamiento del dolor moderado o intenso, independientemente de su etiología. Los opioides se han venido utilizando en el abordaje del dolor agudo, del dolor crónico y en técnicas anestésicas, así como en la cobertura de maniobras dolorosas quirúrgicas o diagnósticas que no precisan anestesia. Asimismo, el empleo de opioides en el dolor crónico canceroso es una indicación establecida y no discutida. En los últimos años ha aumentado el consenso, a veces con algunas voces discrepantes, sobre el empleo de morfina y otros opioides en dolores crónicos graves no cancerosos, con etiología clara y hallazgos objetivos que lo sustentan, como pacientes reumatológicos con enfermedad avanzada, en los que han fracasado otras alternativas terapéuticas<sup>4</sup>. El dolor debido a la artritis reumatoide, a la artrosis, a la cirugía de lesiones del sistema musculoesquelético y a las fracturas óseas es común en nuestra sociedad. Mientras que la mortalidad en estas condiciones es en general baja, provocan una tasa importante de discapacidad, gastos sanitarios y una mala calidad de vida, que son en gran parte debido al dolor musculoesquelético asociado. Como la edad promedio de la población se va incrementando, el impacto de condiciones musculoesqueléticas en nuestra sociedad aumentará en paralelo<sup>5</sup>. El tratamiento del dolor crónico no oncológico puede considerarse como un desafío, teniendo en cuenta la compleja interacción entre factores fisiológicos, cognitivos y sociales y la necesidad de un manejo sostenible y seguro a largo plazo.

La disponibilidad de nuevos agonistas opioides y nuevas formulaciones ha contribuido a un renovado interés en su prescripción en el dolor crónico no oncológico. La tecnología farmacéutica, que permite ampliar y controlar la liberación de un fármaco, ha hecho coincidir el efecto analgésico con el patrón temporal del dolor<sup>6</sup>. En estos momentos, clínicamente existen opioides que permiten tratar tanto el dolor de fondo como el dolor irruptor e incidental. Para ello es fundamental conocer las características farmacocinéticas de cada opioide con los que contamos en nuestro arsenal analgésico. Ello va a permitir mejores resultados funciona-

les y una mejor calidad de vida de nuestros pacientes. El tratamiento farmacológico del dolor debe ser contemplado como parte de una amplia gama de intervenciones específicas. En la actualidad se ha publicado un amplio número de guías terapéuticas encaminadas a ayudar a los clínicos en la prescripción de opioides para el DCNO (Dolor crónico no oncológico). En general, estas directrices se basan en consensos de expertos, debido a la falta de evidencias sólidas, y no pueden considerarse como 'normas de aplicación obligatoria' sino más bien como una ayuda a la toma de decisiones clínicas de acuerdo con los datos disponibles.

Los opiáceos tienen también una larga historia de uso en el tratamiento del dolor agudo y dolor postquirúrgico y también en el tratamiento del dolor oncológico y en cuidados paliativos, sin embargo, en algunos medios, su uso en el DCNO sigue siendo un tema de debate. Su eficacia a largo plazo, sus efectos secundarios físicos y psicológicos, entre los que destaca el miedo a la dependencia, siguen estando presente en la literatura<sup>11</sup>.

Una reciente revisión Cochrane<sup>28</sup> que examina efectividad y seguridad de los opiáceos a largo plazo en el tratamiento del DCNO, encontró que el 23% de los pacientes (n=3.040) había suspendido la toma de opiáceos orales debido a efectos adversos como el estreñimiento, las náuseas y las cefaleas. Sin embargo, la presencia de efectos secundarios graves, como la adicción, eran raros. Otros de los motivos de abandono de la terapia opioide a largo plazo era un alivio insuficiente del dolor. Sin embargo, los pacientes que usaron opioides durante al menos 6 meses obtuvieron un alivio del dolor clínicamente significativo.

Puesto que en la actualidad existen opioides que permiten conseguir efectos analgésicos de larga o corta duración es importante saber utilizar ambas alternativas en el DCNO. Los opioides de acción corta se han asociado con una mayor incidencia de tolerancia y dependencia. En alguna revisión se ha podido constatar que algunos pacientes preferían opioides de acción corta, sin embargo, los pacientes que tomaban opioide de larga duración tuvieron una mejor respuesta al tratamiento y percibían una mejor calidad de vida. Las formulaciones de liberación prolongada mejoraron el cumplimiento terapéutico y redujeron el dolor y la sensación de angustia relacionada con el mismo por lo que podían concentrarse mejor en las actividades diarias lo que mejoraba su calidad de vida<sup>13</sup>.

Para los médicos de atención primaria, el DCNO es engorroso de tratar y muestran con frecuencia preocupaciones sobre el posible abuso, desviación de consumo y adicción. En muchas encuestas manifiestan una falta de formación específica y problemas burocráticos con la receta de estupefacientes. Además, los efectos secundarios y algunos factores psicológicos, como un pobre afrontamiento, ansiedad y depresión, son inconvenientes para el eficaz tratamiento del dolor. De hecho, existen estudios<sup>29</sup> en los que se recoge que el 35% de los médicos no habían recetado opioides de acción prolongada para el tratamiento del DCNO.

Antes de iniciar la terapia crónica con opioides, se debe realizar una historia y examen físico y analítico del paciente, incluida una evaluación del riesgo de abuso o depen-

dencia de sustancias. El factor que parece ser más predictivo de uso indebido de opioides es una historia personal o familiar de abuso de alcohol o de drogas, así como la presencia de enfermedades psiquiátricas.

Se debe considerar la terapia opioide como una opción si el DCNO es moderado o intenso, impide la función normal o produce al paciente una mala calidad de vida y los beneficios terapéuticos potenciales superan los inconvenientes. La evaluación de beneficios y riesgos, mediante una historia de seguimiento, el examen físico y pruebas diagnósticas apropiadas, debe realizarse no solo antes sino también de forma continuada durante la terapia con opioides. La existencia previa de estreñimiento, náuseas, enfermedad pulmonar y deterioro cognitivo son predictores de riesgo de efectos adversos relacionados con el opiáceo. El empleo de agentes con una menor afectación digestiva, como la asociación de oxicodona-naloxona, podrían ser de elección en estos pacientes.

Asimismo, otra recomendación recogida en la mayor parte de las guías terapéuticas es la obtención del consentimiento informado por parte del paciente. En este se deben recoger objetivos, expectativas, riesgos y alternativas a la terapia opioide así como un plan de gestión que recoja las responsabilidades del paciente respecto al tratamiento. En casos de una inadecuada respuesta clínica a un determinado opioide o frente a la aparición de efectos adversos intolerables, las alternativas terapéuticas pasan por realizar un tratamiento más agresivo de los efectos adversos, recurrir al uso de coadyuvantes analgésicos u otras intervenciones, o bien cambiar a otro opioide alternativo. Esto último se conoce como "rotación de opioides". Según los datos publicados<sup>30</sup>, esta práctica está extendida entre un 10- 80% de los pacientes.

El fundamento racional de este proceder podría residir en diversos factores: el metabolismo de los opiáceos, la propia fisiopatología del dolor, factores genéticos, interacciones farmacológicas o tolerancia cruzada incompleta.

En relación con el metabolismo de los opiáceos, se sabe que muchos de los metabolitos generados son tan activos o más que la sustancia original. Así, en el caso de la morfina, el metabolito M6G es bastante potente (de 10 a 100 veces más potente que la morfina), y en casos de insuficiencia renal este metabolito puede acumularse y producir efectos tóxicos. Este caso sería aplicable también al Tramadol. La insuficiencia renal es frecuente en casos de pacientes polimedicados, así que cambiar a un opioide que lógicamente mantenga las propiedades farmacodinámicas pero que respete el riñón sería muy aconsejable. Un caso similar podría darse en situaciones de insuficiencia hepática.

En líneas generales, los opioides potentes  $\mu$  son los preferidos porque producen una analgesia sin techo y en caso de evolución del cuadro doloroso se puede corregir incrementando la dosis. En el tratamiento de fondo parecen preferibles los opioides de liberación sostenida, ya que minimizan picos, responsables de efectos adversos y valles responsables de fases de desprotección analgésica. Puesto que el paciente puede presentar dolor incidental, es necesario tener prevista esta contingencia con opioi-

des de inicio rápido y corta o media duración de efecto. En este sentido, no existen fórmulas fijas y el tratamiento debe ser individualizado, sin incrementar la dosis del tratamiento continuo, salvo que existan más de tres episodios de dolor incidental diarios. La dosis adecuada será de un 10 a un 20% de la dosis total de opioide en el caso de la morfina y la oxycodona de liberación rápida. En cualquier caso, la OMS recomienda que se utilice el mismo principio activo para el rescate que el que se use para el tratamiento de base. De este modo, si el paciente presenta un dolor irruptivo de comienzo brusco y escasa duración, se debe pautar un opioide de acción muy rápida y de duración muy corta, como es el fentanilo transmucosa. Si el dolor irruptivo es de inicio más insidioso o si es de larga duración estarán indicados los opioides de acción corta por vía oral: morfina y oxycodona de liberación inmediata. También en el seguimiento del paciente es importante ver si existe dolor al final de dosis y tener en cuenta que en determinados pacientes, el intervalo de dosificación debe ser más corto (8 horas para morfina y oxycodona de liberación controlada y 48 horas en el caso de fentanilo transdérmico).

## Perfil diferencial de los diferentes analgésicos opioides

### Analgesicos opioides mayores

#### Morfina

De todos los agentes opioides existentes en la actualidad, la morfina es el más representativo y su farmacocinética la más conocida, por lo que nos servirá de prototipo a la hora de comentar las características farmacocinéticas de estos analgésicos. En primer lugar, no obstante, hay que hacer constar que una característica propia de este grupo de fármacos es la gran variabilidad interindividual existente desde el punto de vista farmacocinético.

La morfina se absorbe relativamente bien cuando es administrada por vía oral. Sin embargo, debido al intenso fenómeno de primer paso hepático que sufre, junto a mecanismos de metabolización existentes en la luz y en las paredes gastrointestinales, su biodisponibilidad apenas supera el 25-30%. Además, existe una gran variabilidad interindividual. En estas circunstancias, su T<sub>max</sub> oscila entre 20 y 120 min. Aunque la concentración plasmática de este fármaco, administrado por vía oral, es aproximadamente 1/5 a 1/2 de la alcanzada por vía intramuscular, existe una relación lineal entre la dosis administrada y el nivel plasmático alcanzado, de forma que los ajustes analgésicos son relativamente precisos.

La morfina se une aproximadamente en un 35%, fundamentalmente a la albumina, mediante enlaces hidrófobos. La importancia de este hecho radica en que solo la fracción libre y no ionizada, denominada fracción difusible, es capaz de abandonar el torrente vascular, difundir a través de las barreras orgánicas y ejercer sus efectos farmacológicos.

La capacidad de difusión de estas barreras depende estrechamente del grado de liposolubilidad del opioide en cuestión. A título de ejemplo, la morfina es del orden de 150 veces menos liposoluble que el fentanilo; por ello su efecto se inicia más lentamente, pero es más duradero. La elimi-

nación de la morfina tiene lugar, casi exclusivamente, por metabolización, ya que por vía renal apenas se excreta un 2-10% en su forma inalterada. La principal vía de metabolización hepática de la morfina implica procesos de glucuronogluconación, mediante la acción de las uridin-difosfogluconosil-transferasas (UGTs), sobre todo las UGT2B7 y UGT1A3, que originan metabolitos activos e inactivos, entre los que destacan el metabolito prácticamente inactivo, aunque neurotóxico, morfina-3-glucuronico (M3G) (60%) y la morfina-6-glucuronico (M6G), metabolito aún más activo que la propia morfina (10-100 veces). En menores porcentajes tienen lugar procesos de N-dealquilación (5%), que originan la normorfina, sulfatación y metilación.

La vida media de eliminación (T<sub>1/2</sub>) de la morfina oscila entre 2 y 3 horas, aunque existen diferencias interindividuales. Este hecho obliga a administrarla cada 4 horas, con objeto de evitar la reaparición del dolor. Los metabolitos de la morfina, sobre todo la M3G, se eliminan en mayor medida por filtración glomerular. Un pequeño porcentaje (5-10%) se elimina por heces, tras haber sufrido un proceso de circulación enterohepática. También se eliminan pequeñas cantidades por la leche materna, lo que habrá de tenerse en consideración durante el periodo de lactancia. Aproximadamente, el 90% de la excreción total de morfina tiene lugar durante las primeras 24 horas. Existen preparados de liberación prolongada de morfina que se administran cada 12 horas.

#### Oxycodona

La oxycodona es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides, derivado semisintético de la tebaína, empleado desde la segunda década del siglo XX. Existe una formulación de liberación inmediata, principalmente para el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo. Esta formulación de liberación rápida tiene un inicio de acción en 30 minutos y una duración de 4 horas, con uso principalmente para titulación y tratamiento del dolor irruptivo, si bien se ha demostrado menor necesidad de medicación de rescate con oxycodona que con morfina.

La oxycodona se ha introducido en nuestro país en una formulación oral de liberación sostenida (sistema Acrocontin®, desarrollado por Mundipharma). Estos comprimidos poseen una liberación bifásica, inicialmente rápida (T<sub>1/2</sub> de absorción de 37 minutos) en la que se absorbe el 38% de la dosis, ocasionando una rápida aparición de la analgesia y posteriormente más controlada, que determina las 12 horas de duración de su acción. La T<sub>1/2</sub> de eliminación de oxycodona es 4,5 horas, lo que conduce a alcanzar el estado estacionario aproximadamente en un día. Estos comprimidos de liberación prolongada poseen una biodisponibilidad oral comparable a la oxycodona oral convencional (87%).

La oxycodona posee una potencia analgésica dos veces superior a la de la morfina.

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse a intervalos de 12 horas, aunque la pauta posológica dependerá de la gravedad del dolor, del historial previo del paciente, de las necesidades analgésicas, del peso corporal, etc. A los pacientes que se les administra morfina oral



antes de la terapia con oxycodona deben recibir su dosis diaria teniendo en cuenta que 10 mg de oxycodona oral equivalen a 20 mg de morfina oral.

La oxycodona es metabolizada en hígado por el isoenzima CYP2D6 y del CYP3A4. El primero da lugar a un metabolito activo, la oximorfona, que es un agonista de receptores opioides  $\mu$ . Aunque la oximorfona es 14 veces más potente que la oxycodona, solo alcanza una proporción del 2%, por lo que juega un papel escaso en la analgesia inducida por oxycodona. La oxycodona puede actuar "per se" sobre receptores opioides  $\kappa$ . Desde el punto de vista de la tolerabilidad, la oxycodona tiene un perfil similar al de la morfina, aunque produce menos alucinaciones y prurito que la morfina. La oxycodona es uno de los opioides que desde el punto de vista clínico ha sido estudiado en todos los tipos de dolor: oncológico, no oncológico, neuropático, postoperatorio e incluso visceral. Es también importante tener presente que no se requiere ajuste de dosis en ancianos, ni tiene restricciones especiales de uso en enfermos no tratados previamente con opioides. Oxycodona no se ve alterada por la ingesta de alimentos y no tiene efecto inmunosupresor.

Existen preparados de oxycodona de liberación inmediata por vía oral, así como soluciones inyectables, para emplear como medicación de rescate y esta última además para la analgesia controlada por el paciente.

#### *Oxycodona+naloxona*

Uno de los avances más importantes en el campo de los opioides viene de la mano de una asociación, oxycodona con naloxona, que permite disminuir el problema clínico más importante de los opioides: el estreñimiento y otras molestias digestivas. La justificación del uso de naloxona se basa en que este antagonista opioide, administrado por vía oral, se metaboliza en el hígado, mediante un fenómeno de primer paso, por lo que su biodisponibilidad tras administración oral es inferior al 3%, cantidad que es aun inferior en el SNC por lo que no antagoniza los efectos centrales de la oxycodona. Sin embargo, tiene un efecto local a nivel intestinal que hace que los efectos de oxycodona sobre los plexos mientéricos, responsables de la motilidad y secreciones, sean antagonizados. Esta preparación que, como señala Power (2011) en una excelente revisión sobre avances en el tratamiento del dolor, fue diseñada para reducir el reto del 'estreñimiento inducido por opioides en el manejo del dolor crónico', se denomina Targin®. La asociación contiene oxycodona y naloxona en una proporción de 2:1 tiene distintas presentaciones que se administran cada 12 horas (oxycodona: naloxona 5:2,5mg; 10:5 mg; 20:10mg; 40:20mg). El objetivo es evitar los efectos secundarios gastrointestinales de la oxycodona. Diversos estudios han demostrado que se mantiene la eficacia analgésica y se minimiza la disfunción intestinal inducida por los opioides. Incluso en pacientes que no han tomado nunca un opioide, la administración de oxycodona y naloxona preserva la función intestinal sin afectar a la eficacia analgésica.

Si nos centramos en su eficacia en dolor musculoesquelético, Vondrackova *et al*<sup>27</sup>, en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, estudió la eficacia analgésica y

seguridad de oxycodona en combinación con naloxona en pacientes con dolor crónico moderado o grave, llegando a la conclusión de que la asociación mostró una eficacia analgésica comparable con oxycodona de liberación prolongada, pero también mejoró la disfunción intestinal y por lo tanto la aceptabilidad del tratamiento a largo plazo.

#### *Fentanilo*

El fentanilo es un agonista puro de los receptores opioides de gran potencia (entre 50 y 100 veces superior a la morfina). Este fármaco presenta una elevada liposolubilidad que condiciona una corta duración de acción, cuando se administra por vía oral. Por este motivo, está disponible en presentación de citrato de fentanilotransmucosa oral (OCTF), para su disolución paulatina a través de la mucosa oral. El 25% del fentanilo es absorbido a través de esta mucosa y aproximadamente el 75% restante se traga y se absorbe más lentamente a nivel intestinal. La biodisponibilidad total es de alrededor de un 50% respecto al intravenoso. Además, dada su alta liposolubilidad, se ha desarrollado un parche transtermino de fentanilo que libera, de forma continua, una cantidad de fármaco proporcional al área de superficie del parche. Existen cinco parches de fentanilo transtermino que liberan 12,5, 25, 50, 75 y 100  $\mu\text{g/h}$ . Tras la aplicación del mismo, los niveles plasmáticos de fentanilo se incrementan hasta alcanzar unos niveles estables entre 12-24 horas, permaneciendo constantes, en la mayoría de pacientes, durante las 72 horas de aplicación. La biodisponibilidad del fentanilo, administrado por esta vía, llega al 92% y la T1/2 de eliminación oscila entre 13 y 25 horas<sup>16</sup>.

El fentanilo, en su formulación transtermina, está especialmente indicado en pacientes con edad superior a doce años, aunque en otros países se permite su empleo incluso en niños de más de dos años, que presentan dolor crónico. La escasa incidencia relativa de efectos colaterales de tipo cardiovascular ha hecho que este fármaco se emplee también durante la analgesia quirúrgica (por vía intravenosa), postquirúrgica (por vía espinal) y en el tratamiento del dolor del parto (por vía epidural). En el caso de la formulación transmucosa de fentanilo, la dosis inicial es de 200  $\mu\text{g}$ , aumentando según el número y la intensidad de los episodios dolorosos irruptivo, hasta un máximo de 1600  $\mu\text{g}$ . Conviene limitar su consumo a un máximo de 4 unidades al día.

Las pautas posológicas de inicio del fentanilo transtermino dependen de la existencia de una historia previa de tratamiento con opioides, en cuyo caso la dosis inicial se basa en el requerimiento de opioides las 24 horas previas, tras una conversión equianalgésica de morfina. En pacientes no tratados previamente con opioides, el tratamiento se inicia con 12,5 o 25  $\mu\text{g/h}$ . Los parches deberán ser cambiados cada 72 horas, ajustando gradualmente la dosis cada 3 días, con incrementos de 25  $\mu\text{g/h}$  (dependiendo del aporte suplementario de otros opioides). Del mismo modo la suspensión del tratamiento con parches de fentanilo debe ser también gradual.

El fentanilotransdérmico esta indicado en dolor crónico que no haya respondido a opioides débiles. Es de especial utilidad en pacientes en los que la vía oral no pueda

ser empleada, como pacientes con tumores orofaciales o bien cuando no se tolere por náuseas y vómitos persistentes. Este sistema transdérmico de liberación sostenida minimiza el riesgo de depresión respiratoria del opioide, pues este, por su acción sobre el lecho vascular pulmonar, aumenta el volumen tidal. Existen evidencias de que el fentanilotransdérmico provoca menos estreñimiento que la morfina y que la oxiconona sola, y que las náuseas, vómitos y mareos son menos graves que con la morfina.

### *Buprenorfina*

La buprenorfina es un derivado semisintético de la oripavina. Este agente es un agonista parcial de los receptores  $\mu$  (lo que la hace muy útil en las terapias de deshabituación de opiáceos) y antagonista de los receptores  $\kappa$ , fijándose sobre ambos receptores con una alta afinidad. Su actividad analgésica se debe a su capacidad de actuar como agonista parcial sobre los receptores  $\mu$ , siendo entre 25 y 50 veces más potente que la morfina. La unión y la disociación de la buprenorfina sobre los receptores opioides es muy lenta, por lo que su efecto analgésico es de inicio lento, pero de duración prolongada, dependiendo además de su vía de administración. Además, por su condición de agonista parcial, el potencial de abuso, aunque puede presentarse, es inferior al de los agonistas puros como la morfina. De hecho, estas características de unión de la buprenorfina a los receptores  $\mu$  la hacen de especial interés en el tratamiento de pacientes dependientes de opioides.

Dado que su biodisponibilidad oral es muy baja (16%), se ha desarrollado una formulación para su administración por vía sublingual (0,2-0,4 mg/6 h; 0,4-0,8 mg/12 h). El inicio de la acción analgésica de la buprenorfina por esta vía oscila entre los 15 y los 60 minutos y se prolonga durante 8-12 horas. Además, el efecto analgésico es más duradero que el de la morfina, ya que su gran liofilia hace que se establezca una larga unión a los receptores opioides. Asimismo, la buprenorfina puede emplearse por vía IM o IV para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.

Por estos motivos, desde el punto de vista del tratamiento del dolor crónico, la presentación transdérmica de buprenorfina goza de gran predicamento, en parte motivado por estar exenta del requisito de la receta de "tóxicos y estupefacientes", junto con la comodidad de administración por esta vía, gracias a su elevada lipofilia, bajo peso molecular y elevada potencia analgésica, que han permitido su formulación en parches transdérmicos de tres tamaños diferentes con 20, 30 y 40 mg, que liberan durante 72 horas dosis de 35, 52.5 y 70  $\mu\text{g/h}$  de buprenorfina, respectivamente. Mediante esta vía de liberación, los niveles terapéuticos pueden alcanzarse entre las 12 y 24 horas, aunque con el parche de 35  $\mu\text{g/h}$  los niveles eficaces mínimos no se alcanzan hasta pasadas treinta horas, y se mantienen estables al sustituir el parche cada 3 días. En relación con el efecto analgésico, la buprenorfina, como opioide potente, se encuentra dentro del tercer escalón analgésico de la OMS (dolores intensos que no responden al tratamiento con opioides menores), al igual que la morfina, oxiconona, fentanilo o meperidina. Hay que tener presente que los agonistas parciales, como la buprenorfina, por su lenta e incompleta disociación receptoral, presentan lo que previamente hemos descrito como efecto "techo", "campana"

o de "U invertida". Sin embargo, algunos autores señalan que el efecto techo de buprenorfina se manifiesta para la depresión del centro respiratorio, pero no para la analgesia en humanos, aunque según otros este efecto techo se ha observado asimismo en clínica para la analgesia.

Con respecto a la formulación transdérmica, se recomienda comenzar el tratamiento con el parche de menor concentración (35  $\mu\text{g/h}$ ) en pacientes sin tratamiento opioide previo. Algunos autores recomiendan incluso una dosis inicial inferior. En caso de que el paciente esté sometido ya a tratamiento opioide, se tendrá en cuenta el tipo de opioide, la vía de administración y la dosis previa, para ajustar las necesidades transdérmicas de buprenorfina. En este caso puede provocar síndrome de abstinencia. Si el paciente ya está en tratamiento con parches de buprenorfina y necesita analgésicos adicionales (dolor irruptivo, por ejemplo), se recomienda la toma adicional de 0,2-0,4 mg/día de buprenorfina sublingual, o el empleo de un analgésico no opioide, ya que en estos casos la medicación de rescate con un agonista puro podría ser ineficaz. Algunos clínicos emplean como medicación de rescate el Tramadol, pensamos que más que por su acción agonista opioide débil, por sus propiedades analgésicas secundarias al aumento del funcionalismo de noradrenalina y serotonina.

La buprenorfina es un opioide que posee un bajo índice de producción de depresión respiratoria, aunque responde mal al tratamiento con naloxona. Otra característica diferencial de la buprenorfina, en relación con su perfil de seguridad, es que apenas ocasiona cambios significativos en los parámetros cardiovasculares.

Desde la perspectiva metabólica, la buprenorfina se elimina mayoritariamente en su forma inalterada (66%), aunque también sufre metabolismo hepático a través del citocromo CYP3A4 y/o por glucuronoconjugación. Si se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4 (como por ejemplo, algunos inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, eritromicina, metronidazol, norfloxacin, fluconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, gestodeno, amiodarona, omeprazol o zumo de pomelo), la eficacia de buprenorfinatransdérmica y sus posibles efectos adversos pueden verse intensificados. Por el contrario, si se administra con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, carbamacepina, fenobarbital, fenitoina, primidona, dexametasona, rifabutina o rifampicina), la eficacia de la buprenorfinatransdérmica se ve disminuida.

Los efectos adversos habituales son los de tipo digestivo y la aparición de reacciones locales del tipo de prurito, eritema y exantemas en la zona de colocación del parche transdérmico.

### *Hidromorfona*

La hidromorfona es un derivado semisintético de la morfina, con propiedades agonista de los receptores  $\mu$ , mostrando una afinidad débil por los receptores  $\delta$ . Desde el punto de vista clínico, la hidromorfona oral es aproximadamente 5 veces más potente que la morfina y tiene una duración del efecto más corta. Por este motivo, se ha preparado una presentación galénica de liberación osmótica que permite alcanzar niveles terapéuticos con una sola

administración diaria. En España no existen formulaciones de liberación rápida de hidromorfona, pero si existe una formulación de liberación prolongada de administración cada 12 horas (Palladone® Continus). La unión de hidromorfona a proteínas plasmáticas es baja (<30 %) y se metaboliza fundamentalmente por glucuronconjugación, siendo el metabolito principal la hidromorfona 3-glucuronido, que no es activo. A diferencia de la morfina, no se produce 6-glucuronido lo que, en caso de acumulación, disminuye su potencial de depresión respiratoria. La hidromorfona de liberación prolongada cada 24h. presenta una farmacocinética lineal, en un intervalo de dosis de 8 a 64 mg, con un aumento en las concentraciones plasmáticas (Cmax) y en la exposición total (AUC) proporcional a la dosis, lo que facilita su manejo clínico. La dosis inicial de hidromorfona de liberación prolongada debe ser 8 mg cada 24 horas por vía oral. En pacientes tratados con opioides, la dosis inicial se debe basar en la dosis diaria del opioide anterior, usando los factores equianalgésicos estándares.

#### *Petidina o meperidina*

La petidina es un agonista puro de los receptores opioides de origen sintético, que se ha utilizado en cuadros dolorosos agudos, como el dolor del parto, debido a su brevedad de acción, a su potencia y a su dificultad para atravesar la barrera placentaria, preferentemente por vía intramuscular (50-100 mg a intervalos de 3 horas). Puesto que tiene propiedades anticolinérgicas, se ha empleado en espasmos dolorosos de la musculatura lisa, en neuralgia y en intervenciones quirúrgicas, por vía intratecal. Sin embargo no es aconsejable en otros tipos de dolores agudos, como en el ángor inestable prolongado que no responde a los vasodilatadores, pues puede ocasionar alteraciones del estado circulatorio y hemodinámico.

La petidina, al contrario que el resto de opioides, puede provocar midriasis, por su actividad parasimpaticolítica. Además, este es uno de los opioides que se asocia en mayor medida con la aparición de reacciones dermatológicas (prurito, rash o urticaria), debidas habitualmente a la liberación de histamina o a reacciones alérgicas, así como a efectos adversos cardiovasculares y neurológicos. Por el contrario, a pesar de ser un potente analgésico, exhibe muy poca actividad antitusígena. El metabolismo hepático de la petidina da lugar a un metabolito activo de prolongada vida media (normeperidina), dotado de propiedades neurotóxicas (calambres, hiperreflexia, temblores, convulsiones, etc.), que son más manifiestas en caso de sobredosificación o en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la eliminación del metabolito tóxico se ve retrasada, por lo que permanece más tiempo en el organismo ejerciendo su acción nociva.

Una de los principales inconvenientes es su rápido potencial adictógeno, lo cual la convierte en un arma de doble filo en estrategias analgésicas de rescates continuados, por lo que debe restringirse el uso a momentos puntuales.

En relación con las interacciones farmacológicas, la administración conjunta de ciertos opioides, sobre todo la petidina, con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), antidepresivos capaces de potenciar las acciones de estos analgésicos, pueden dar lugar a un cuadro tóxico, en el

que, además de la depresión respiratoria, se han descrito excitación, delirio, hiperpirexia y convulsiones.

#### *Tapentadol*

Tapentadol es un analgésico potente con propiedades opioides agonistas del receptor  $\mu$  que a la vez inhibe de forma directa la receptación de la Noradrenalina<sup>21</sup>. Ha demostrado eficacia en dolor crónico nociceptivo y neuropático, sin embargo, hay una escasez de evidencia con respecto a la eficacia de su uso en DCNC.

#### *Analgésicos opioides menores*

##### *Codeína*

La codeína es un derivado metilado de la morfina que puede utilizarse, según criterios de la OMS, en el segundo escalón de la escalera analgésica para el tratamiento de dolores crónicos de intensidad leve-moderada. La codeína se absorbe relativamente bien por vía oral (Tmax = 60 minutos), alcanzando una biodisponibilidad del 50%. Gran parte de su actividad analgésica se debe a la propia morfina, que es uno de sus metabolitos, tras sufrir un intenso proceso de metabolismo hepático. Su potencia analgésica es unas 12 veces inferior a la de la morfina. La dosis inicial recomendada es de 30 mg/6h, pudiéndose incrementar hasta el doble en el mismo espacio de tiempo. La codeína se emplea asociada a analgésicos no opioides como acetil salicílico (500 mg) y sobre todo con paracetamol (600 mg), siendo estos productos fármacos habituales de autoprescripción. La codeína ha sido involucrada en la aparición de crisis convulsivas, sobre todo en pacientes afectos de cirrosis o insuficiencia renal. También es destacable la aparición de náuseas y vómitos. Presenta una mayor incidencia de estreñimiento.

##### *Tramadol*

El Tramadol es un opioide débil, que además presenta la capacidad de inhibir la recaptación de monoaminas, como lo hacen los antidepresivos, por lo que se comportaría como un agente mixto.<sup>19</sup> Desde la perspectiva galénica, también se ha desarrollado una formulación de liberación prolongada de Tramadol, merced a una matriz lipofílica que libera el fármaco de forma controlada, permitiendo una farmacocinética lineal durante 24 horas. El Tramadol, fármaco muy utilizado en nuestro medio en el segundo escalón analgésico de la OMS, está indicado en procesos dolorosos, tanto agudos como crónicos de intensidad moderada. El Tramadol es el analgésico opioide que más afectado se ve en casos de polimorfismo genético del isoenzima hepático CYP2D6. Existe una asociación de Tramadol con paracetamol que ha demostrado eficacia en dolor postoperatorio y en algunos procesos reumatológicos crónicos. Los efectos adversos son similares a los de cada componente por separado.

En paralelo a las opciones farmacológicas, en aquellas patologías que sean subsidiarias, puede complementarse la terapia con técnicas infiltrativas, que típicamente son ejercidas en unidades especializadas en el tratamiento invasivo del dolor, así como terapia física y psicológica, e incluso, en no pocas ocasiones la intervención del servicio

de trabajadores sociales para cubrir aspectos socioeconómicos que pueden ser muy relevantes para pacientes crónicamente enfermos.

## Bibliografía

1. E. Blanco-Tarrio. Tratamiento del dolor agudo. *Semergen*. 2010; 36(7):392-398
2. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, et al. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet*. 1999; 354:1248.
3. Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guideline: Assessment and management of chronic pain. Fourth edition. 2009.
4. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet*. 2011; 377:2226
5. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ES-CISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:377.
6. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007; 147:478.
7. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine*. 2008; 33:1766.
8. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:1331.
9. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med*. 2003; 349:1943.
10. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage*. 1996; 11:203.
11. Franklin GM, American Academy of Neurology. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014; 83:1277.
12. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90:957.
13. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015; 162:276.
14. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009; 10:113.
15. Allan L, Hays H, Jensen NH, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ*. 2001; 322:1154.
16. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine*. 2005; 30:2484.
17. Berna C, Kulich RJ, Rathmell JP. Tapering Long-term Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain: Evidence and Recommendations for Everyday Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90:828.
18. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, et al. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2009; 10:829.
19. Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Re*. 2006; 3:CD003726.
20. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006; 174:1589.
21. Santos J, Alarcão J, Fareira F, et al. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5:CD009923.
22. Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38:418.
23. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002; 18:S3.
24. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3:CD004847.
25. Byas-Smith MG, Chapman SL, Reed B, et al. The effect of opioids on driving and psychomotor performance in patients with chronic pain. *Clin J Pain*. 2005; 21:345.
26. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, et al. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:670.
27. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain*. 2008 Dec; 9(12):1144-1154.
28. Meredith Noble, Jonathan R Treadwell, Stephen J Tregear, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1:CD006605.
29. Morley-Forster PK, Clark AJ, Speechley M, et al. Attitudes toward opioid use for chronic pain: a Canadian physician survey. *Pain Research & Management*. 2003; 8(4):189-194.
30. Vissers KC, Besse K, Hans G, et al. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence?. *Pain Pract*. 2010; 10(2):85-93.